Lane Medical Library 193

Über die Ausscheidung von Dicodid und Dilaudid beim Hund nach intramuskulärer Verabfolgung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität
Erlangen

vorgelegt von

Friedrich Fleischmann

approbierter Arzt aus Nürnberg.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. November 1936.

1936

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

936/398

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät d
Universität Erlangen.

Dekan: Geheimrat Prof. Dr. Jamin.
Referent: Prof. Dr. Dr. Schübel.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Disposition.

I. Dicodid.

A. Einleitung.

B. Eigene Versuche mit Dicodid.

a) Dicodidwirkungen beim Hund.

b) Löslichkeitsversuche mit Dicodid.

c) Untersuchung des Harns auf Dicodid.

d) Isolierungsversuche von Dicodid aus dem Kot.

e) Ergebnis.

f) Biolog. Nachweis von Dicodid an der weißen Maus.

II. Dilaudid.

A. Einleitung.

B) Eigene Versuche zur Dilaudidausscheidung.

a) Beobachtete Dilaudidwirkungen am Hund.

b) Löslichkeitsversuche mit Dilaudid.

c) Isolierungsversuche von Dilaudid aus dem Harn.

d) Isolierungsversuche von Dilaudid aus dem Kot.

d) Ergebnis.

f) Biolog. Nachweis von Dilaudid an der weißen Ma

III. Zusammenfassung.

IV. Literatur.

Dicodid.

Einleitung.

Dicodid ist Dihydrooxycodein von der empirischen Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_3$. Die chemische Strukturformel ist im Prinzip dieselbe wie die des Morphins und Codeins. Von der pharmazeutischen Industrie (Knoll, Ludwigshafen) wird das Alkaloid in Form des sauren, weinsauren und des salzsauren Salzes in den Handel gebracht.

Aus der Zugehörigkeit des Dicodids zur Gruppe der Pyridin-Phenanthrenderivate der Opiumalkaloide erklärt sich seine pharmakologische Hauptwirkung, die Giftigkeit für das Zentralnervensystem. Diese soll in einer Narkose der schmerzperzipierenden Zentren des Großhirns und in einer elektiv beruhigenden Wirkung auf Atem- und Hustenzentrum bestehen. Letztere Eigenschaft soll der des Codeins sogar überlegen sein, während der analgetische Effekt mit dem des Morphins verglichen wird.

Sehr zahlreich sind die Mitteilungen über klinische Erfahrungen bei Anwendung des Dicodids. Die analgetische Wirkung wird einmütig bejaht: Belli und Castelhun setzen im Effekt 0,01 Morphin und 0,015 Dicodid gleich; Stern bezeichnet 0,015 Dicodid als ideales Analgetikum; allein Simon hält Dicodid dem Morphin für unterlegen; Schammer lehnt das Präparat als Schmerzlinderungsmittel wegen der dazu notwendigen höheren Dosis ab. Aehnlich ist die Beurteilung der hustenstillenden Wirkung: Belli und Hecht sprechen von elektiver Wirkung auf das Hustenzentrum; Crohn sah prompte Wirkung gegen Hustenreiz und Atemnot; nach Kleinschmidt wirkt Dicodid hustenstillend wie Morphin nicht wie Codein, nach Rybak übertrifft es gegen Hustenreiz Morphin und Codein, während dagegen Schultheiß der Meinung ist, daß Dicodid als Hustenmittel nicht

so gut wie Codein wirkt. Ganz vereinzelt steht die Ansicht von Gerber-Rembold, welche keine Wirkung auf den Hustenreiz beobachten konnten. Von mehreren Autoren (Freundlich, Rickmann, Rybak, Roller) wird die allgemein beruhigende Wirkung des Dicodid hervorgehoben, Simon rühmt es als Sedativum der männlichen Genitalsphäre. Diesen Erfahrungen steht der Bericht von Mayer über einen Fall von Dicodidismus gegenüber, wobei motorische Unruhe aufgetreten sei. Desgleichen beobachtete Schammer zweimal Erregungszustände. Auch Gerber-Rembold sehen bei größeren Gaben eine Steigerung der Reflexerregbarkeit, ein Verhalten, das sich wohl der Morphinerregung gleichsetzen läßt. Von mehreren Autoren (Boehncke, Schultheiß, Kafemann) wird die allgemein narkotische Wirkung des Dicodid für gering erachtet. Die Mehrzahl der Untersucher (Rickmann, Wehl, Wohlrath, Castelhun, Simon, Guttmann, Schubert-Konstanty) lehnt eine direkte hypnotische Wirkung des Dicodid ab. Heusler glaubt jedoch, daß der Schlafeintritt begünstigt wird, andere (Boehncke, Bing, Ries, Stern) halten es für ein mildes Hypnotikum. Lunz sah nach 0,02 Dicodid sogar Schlafsucht. Eine lähmende Wirkung auf die Darmperistaltik wurde nicht (Freundlich, Wehl, Stern, Doerfler, Schwermann) oder doch nur in geringem Grade (Schmidt, Schultheiß, Obadalek) beobachtet. Ebenso geringfügig sind die Nebenwirkungen der Dicodidmedikation (Uebelkeit, Erbrechen u. a.): Freundlich, Crohn, Rickmann u. a. finden es völlig frei davon, Schammer und Lunz betonen, daß die Menge von 0,01 pro Dosi noch frei sei, während Martin-Wolff auch von höherer Dosis keine unerwünschte Beeinträchtigung sahen. Boehncke beschreibt einen Fall von Urticaria nach Dicodid, Schwab und Herz beobachteten nur bei peroraler Verabreichung gelegentlich Nausea und Schwindel.

Sehr unterschiedlich wird das Problem der Gewöhnung bei der Dicodidanwendung beurteilt. Erachtet man mit der Mehrzahl der Untersucher die euphorisierende Wirkung als stark (Hecht, Bernheim, Castelhun, Firgau, Kafemann, Obadalek) oder geringer (Wehl, Roller, Felsenfeld, Stanganelli) vorhanden, so stellt allein sie schon eine gewisse Gefahr psychischer Gewöhnung dar. Allerdings spricht sich eine große Anzahl von Autoren gegen eine solche aus (Freundlich, Crohn, Rickmann, Herz, Schammer, Kafemann, Liebmann, Schuberth-Konstanty, Stanganelli); Boehnke beschreibt zwei Fälle, in denen eine Herabsetzung der Gebrauchsdosis von Dicodid möglich war und Sztraka berichtet

sogar von der Bewährung des Dicodid bei zwei Morphinentziehungskuren. Für gering halten die Gewöhnungsgefahr: Schmidt, Schultheiß, Stern, Felsenfeld, Doerfler; Bing hält sie für nicht so groß wie bei Morphin, wogegen Firgau und Schmarbeck dieselbe Gefährdung wie durch Morphin hervorheben. Auch Gabe, Roller, Hecht und Simon berichten von einem Verlangen nach dem Mittel und der Notwendigkeit der Dosissteigerung; nach Bernheim ist die Sucht manchmal augenscheinlich. Unter den von Mayer und Menninger-Lerchenthal berichteten und von Wolff gesammelten Fällen von ausgesprochenem „Dicodidismus" kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß es beim Dicodid neben der psychischen Gewöhnung in seltenen Fällen auch eine physische gibt, sei es durch erworbene Fähigkeit des Alkaloidabbaus, sei es durch Zellunterempfindlichkeit, sodaß es zur Erzeugung eines gewissen Effektes, der Einverleibung einer immer größeren Giftmenge bedarf. Für letztere Möglichkeit sprechen auch gelegentlich beobachtete Abstinenzerscheinungen.

Zusammenfassend muß also für Dicodid das Bestehen einer gewissen, individuell verschieden ausgeprägten Gewöhnungsgefahr bestimmt angenommen werden, wie das ja auch darin zum Ausdruck kommt, daß es den Bestimmungen des Opiumgesetzes unterworfen ist. In derselben Richtung liegt das Ergebnis einer bemerkenswerten experimentellen Arbeit von Gottlieb. Dabei wurde der beruhigende Effekt auf die Atmung des Kaninchens als Test benützt; nach 4 Wochen war infolge Gewöhnung der Einfluß des Morphins auf das Atemzentrum gleich Null, während Dicodid doch noch einen beträchtlichen Teil seiner Wirksamkeit besaß. Das heißt also, daß die Zellschädigung und damit physische Gewöhnung am Atemzentrum bei Dicodidanwendung am Kaninchen entschieden geringer ist als bei Morphin.

In enger Beziehung zum Gewöhnungsproblem steht die Frage nach dem Schicksal des Dicodid im Warmblüterorganismus. Für das verwandte Morphin ist bekannt, daß 40—60% (Tauber) der einverleibten Menge durch den Verdauungstraktus, insbesondere Magen und Dickdarm, eliminiert werden, während die Niere ca. 10% ausscheidet (Kaufmann-Asser). Die restlichen 20—40% sollen vom Organismus abgebaut werden. Ueber dieselbe Frage bei Dicodid konnte in der Literatur nur eine Angabe gefunden werden: Schuberth-Konstanty stellten fest, daß — zum Unterschied von Morphin — auch nach Verabreichung größerer Mengen Dicodid keine Glukuronsäure im Urin auftritt. Sie schließen daraus, daß durch therapeutische Dicodidgaben eine

Beeinträchtigung des Stoffwechsels nicht stattfindet und daß Dicodid möglicherweise auch im Organismus eine andere Aufspaltung erfährt als Morphin. In unveränderter Form ließ sich Dicodid bei ihren Untersuchungen jedoch im Urin nicht nachweisen.

Eigene Versuche mit Dicodid.

In der folgenden Untersuchung soll mit Hilfe des Tierexperiments die Ausscheidung injizierten Dicodids in Harn und Kot geprüft werden. Als Versuchsobjekt diente ein weiblicher, rauhhaariger Pinscher „Ruß" vom Anfangsgewicht 11 kg. Zur intramuskulären Injektion wurde eine 20%ige Lösung von salzsaurem Dicodid verwendet.

Die folgende Tabelle bringt übersichtlich zur Darstellung den Zeitpunkt der Injektion, die verabreichte Menge Dicodidhydrochlorid und die Tagesmenge ausgeschiedenen Harns.

Tabelle 1.

Injektion	Zeit der Injektion	Menge Dicodid (in mg)	Tagesharn (in ccm)
1.	20. V. 1935 9^{05}	20	—
2.	20. 14^{55}	20	435
3.	21. 8^{20}	40	280
4.	22. 8^{22}	40	330
5.	23. 8^{20}	50	375
6.	24. 8^{25}	50	250
7.	25. 8^{30}	70	340
8.	26. 7^{30}	70	265
9.	27. 8^{16}	70	265
10.	28. 8^{25}	80	155
11.	29. 8^{10}	80	330
12.	30. 7^{30}	90	295
13.	31. 8^{25}	90	210
14.	1. VI. 8^{14}	100	275
15.	2. 8^{10}	100	160
16.	3. 8^{25}	110	170
17.	4. 8^{25}	150	190
18.	5. 8^{11}	150	255
		insges. 1380 mg	4580ccm

Im Knollschen Sammelreferat über Dicodid wird die Reaktionsweise des Hundes auf Dicodidinjektion wie folgt charakterisiert: „im Gegensatz zu Morphin kommt es nicht zu einer

ausgeprägten Narkose, es ist vielmehr ein gemischtes Bild aus psychischer Abstumpfung und Erregungserscheinungen zu beobachten." Als typische Codeinwirkung wird die prompte Defäkation angesehen, was übrigens auch Morphin beim Hunde regelmäßig bewirkt. Daneben zeigten sich Symptome einer zentralen Vaguserregung.

Dicodidwirkungen beim Hund:

Nach den relativ hohen Gaben von 20—150 mg injizierten Dicodidhydrochlorids reagierte unser Versuchstier in ähnlicher Weise. Bei den ersten Injektionen machte sich etwa nach 5 Min. starke Nausea mit Speichelsekretion bemerkbar. Etwa $^1/_2$ Stunde später setzte lebhaftes Speicheltropfen ein, das besonders nach der 12.—15. Injektion äußerst stark und von stundenlanger Dauer war. Später nahm die Sekretion deutlich ab. Am 3. VI., also am 16. Tage, trat bereits vor der Injektion, vielleicht angesichts der dazu getroffenen Vorbereitungen, reichlicher Speichelfluß auf. Nach der Verabreichung des Mittels setzte auch häufig Aufstoßen und teilweise sehr heftiger Brechreiz ein. Zum Erbrechen kam es fast nach jeder Injektion; die Menge des Erbrochenen war meist sehr beträchtlich; die Entleerung setzte entweder 3—5 Min. nach der Gabe ein oder erfolgte erst nach etwa $^1/_2$ Stunde. Pupillenverengerung wurde für etwa 10 Min. nach der 1., 13. und 18. Injektion bemerkt, nach der 10. Einspritzung hielt sie stundenlang an. Sehr charakteristisch waren auch im Gegensatz zu Morphin dyspnoische Erscheinungen, die von der 4. Injektion ab ständig zunahmen und nach der 18. Gabe schließlich zur Abbrechung des Versuches nötigten. Die Atmung war unregelmäßig und beschleunigt. Fast nach jeder Verabreichung erfolgte eine prompte, meist reichliche Defäkation. An der Urinentleerung wurde nur bei der 2. Injektion etwas Auffallendes festgestellt, nämlich ein nach der 30. Min. für etwa $^1/_4$ Stunde einsetzendes Harnträufeln, das wohl als Symptom eines Krampfes des Sphincter vesicae aufzufassen ist, der ja auch für Morphin charakteristisch ist und gelegentlich auch beim Menschen vorkommt. Wie aus der Tabelle 1 zu ersehen ist, nimmt die Harnproduktion gegen Ende des Versuchs etwas ab, ist aber im ganzen genügend. Die Nahrungsaufnahme war im allgemeinen befriedigend, sodaß während der Versuchsdauer auch nur eine Gewichtsabnahme von 0,5 kg zu verzeichnen war.

Neben dieser großen Zahl vegetativer Beeinflussungen waren psychomotorische Symptome nicht weniger ausgeprägt. Als typisch kann die mit der Steigerung der Dicodiddosis immer stärker werdende Schreckhaftigkeit des Tieres bezeichnet werden. Hier zeigt sich große pharmakologische Verwandtschaft mit dem Krampfgift Codein. Auch traten von der 4. Injektion ab Erregungszustände immer intensiver in Erscheinung. Diese äußerten sich in stetigem unruhigen Umherlaufen, kräftigem Stoßen des Kopfes gegen die Glasscheibe des Käfigs und langanhaltenden Wischbewegungen mit den Vorderpfoten. Zuckungen traten zunächst nur an den hinteren Extremitäten auf, dehnten sich allmählich aber auch auf die Muskulatur von Kopf und Nacken aus. Nach der 17. und 18. Injektion (13—14 mg Dicodid pro kg) wurde das Tier von heftigen Konvulsionen des ganzen Körpers befallen. Nach den ersten Gaben waren bereits an den Vorderpfoten krampfhafte, spastische Streckbewegungen festzustellen. Die motorische Unruhe war aber stets mit großer Schwäche der Extremitäten und manchmal mit einer seitlichen Fallneigung gepaart, die das Tier in sich zusammensinken ließen. Immer wurde auch eine große Unsicherheit aller Bewegungen und eine rauschartige Benommenheit beobachtet. Schlafneigung wurde nicht immer festgestellt, war aber nach der 3.—5. und 10.—12. Injektion unverkennbar.

Eine Erholung wurde nach den ersten 6 Einspritzungen etwa nach 2 Stunden gesehen, nach den späteren Verabreichungen dauerte die Beeinträchtigung jedoch bis in die Morgenstunden des folgenden Tages. Erstaunlich ist die etwa nach 1 Stunde erfolgte fast völlige Restitution nach der letzten Injektion von 150 mg Dicodid.

Unsicher ist es aus den Beobachtungen des Hundeversuchs Schlüsse auf eine etwaige Gewöhnung des Tieres an Dicodid ziehen zu wollen. Anhaltspunkte könnte vielleicht die Abnahme einiger Wirkungszeichen bieten. Ob die Feststellung, daß das Tier von etwa der 14. Injektion ab, im Gegensatz zu der vorher gezeigten Abneigung, bei der Vorbereitung und Verabreichung der Spritze auffällig stillgehalten hat, im Sinne einer psychischen Gewöhnung verwertet werden kann, ist fraglich. Dasselbe gilt auch für das unmittelbar vor der 16. Injektion beobachtete starke Speicheln. Abstinenzerscheinungen konnten nur in geringer Ausprägung festgestellt werden: an den beiden auf die letzte Injektion folgenden Tagen etwas vermehrte Speichelsekretion und geringe Durchfälligkeit. Das Tier erholte sich nach kurzer Zeit wieder völlig.

Löslichkeitsversuche mit Dicodid:

Bevor zur chemischen Isolierung von Dicodid aus Harn und Kot geschritten wurde, sind in Vorversuchen die Löslichkeit von Base und Hydrochlorid unseres Alkaloids geprüft worden:

Löslichkeit in	von Base	Hydrochlorid
Wasser	sehr schwer löslich	sehr leicht löslich
Aether	schwer löslich	unlöslich
Chloroform	löslich	löslich
Alkohol	leicht löslich	leicht löslich

Es ist somit möglich freie Base und salzsaures Salz in Chloroform gemeinsam zu lösen. Die Base kann aus der wässerigen Lösung des Salzes gefällt werden. Auch im Ueberschuß von Ammoniak ist die Base nicht löslich.

Untersuchung des Harns auf Dicodid:

Der Harn wurde zunächst durch Filtration durch Glaswolle von groben Verunreinigungen befreit. Die Prüfung der Reaktion mit Lackmus ergab für die ersten 5 Portionen saures Verhalten, die Mengen nach der 6.—8. Injektion zeigten stark alkalische Reaktion. Im weiteren Verlauf erwies sich das Verhalten gegenüber Lackmus wechselnd, schwach sauer bis schwach alkalisch. Basische Harne wurden mit etwas Salzsäure versetzt. Alkalischer Harn deutet beim Fleischfresser Hund zweifellos auf pathologische Vorgänge hin, die auf Dicodidwirkungen zurückgeführt werden müssen.

Jeweils mehrere Tagesharnmengen wurden in einem großen Destilliergerät im Vakuum bei etwa 50^0 abgedampft. Als Rückstand blieb eine zähe, braune Masse, die über dem Wasserbad getrocknet wurde. Das nunmehr vorliegende steinharte, stark hygroskopische Produkt wurde im Mörser zerkleinert und über Phosphorpentoxyd im Exsiccator und Vakuum nachgetrocknet. Nun konnte das Pulver mit Chloroform ausgeschüttelt und mehrere Stunden mit demselben Lösungsmittel im Soxhletschen Rückflußkühler extrahiert werden.

Das Prinzip der weiteren Isolierung des Dicodid war folgendes: sei es, daß das Alkaloid als Salz (Chlorid, Phosphat) oder als freie Base im Harn ausgeschieden wird, in jedem Falle wird es in der Chloroformphase enthalten sein. Durch mehrmaliges Umkristal-

lisieren muß die Trennung von der beträchtlichen Menge der Ballaststoffe zu erreichen sein. So wurde zunächst das Chloroform abgedampft, der Rückstand mit Ammoniak versetzt und die nun vorliegende freie Base wiederum in Chloroform aufgenommen. Der Scheidetrichter trennte die wässerige von der Chloroformphase. Nach nochmaliger Abdampfung von Chloroform verblieb ein geringerer brauner Rückstand, der mit Wasser und etwas Salzsäure aufgenommen wurde. Durch Zusatz von Ammoniak zu dem nun vorliegenden Hydrochlorid konnte abermals die Base frei gemacht werden. Nach erfolgter Lösung des flockigen Niederschlages in Chloroform, der Phasentrennung durch den Scheidetrichter und Trocknung der Chloroformlösung mit wasserfreiem Natriumsulfat, wurde das Lösungsmittel abermals abgedunstet.

Isolierungsversuche von Dicodid aus dem Kot:

Die bis zum 5. VI. gesammelten Fäzes wurden in zwei Portionen nach zwei verschiedenen Verfahren aufgearbeitet. Die eine Menge lufttrockenen Kotes wurde nach möglichster Zerkleinerung über dem Wasserbad mit einem großen Ueberschuß von Wasser erhitzt und zu breiiger Konsistenz verrührt. Durch Zusatz von Weinsäure wurde eine Fällung lästiger Kalksalze herbeigeführt. In die wässerige Phase dürfte damit etwa vorhandenes Alkaloid als Salz übergegangen sein. Durch sehr langwierige Filtration am Heißwassertrichter wurden von dem Brei etwa 470 ccm Filtrat gewonnen, das durch Vakuumdestillation stark eingedickt wurde. Hier wurde auf eine Gewinnung von Trockenrückstand verzichtet, vielmehr nach Freimachung von Base mit Ammoniak sofort mit Chloroform ausgeschüttelt.

Die zweite Kotportion wurde schließlich in einem noch weiter abgekürzten Verfahren bearbeitet. Die Fäzes wurden am Wasserbad getrocknet, pulverisiert und das Pulver sofort am Rückflußkühler mit Chloroform extrahiert. Die Weiterbehandlung der aus beiden Vorgängen vereinigten Chloroformlösungen erfolgte ebenso wie bei Urin.

Ergebnis:

Nach Durchführung der oben beschriebenen Isolier- und Reinigungsverfahren, wurde aus allen Harnportionen während der Versuchsdauer ein schwach gelblich gefärbtes, kristallines Pulver in einer Menge von insgesamt 0,1064 gr gewonnen. Auf dieselbe Weise konnte aus dem gesamten Kot 0,0114 gr etwas dunkler gefärbter, kristalliner Stoff erhalten werden. Nachdem die letzte Trennung im alkalischen Milieu erfolgte, würden diese Gewichte

der Base Dicodid entsprechen. Umgerechnet auf das Hydrochlorid würden die Werte 0,1320 gr bezw. 0,0142 gr betragen. Das heißt, daß 10,51% der einverleibten Alkaloidmenge wieder ausgeschieden wurden, und zwar etwa 10% im Urin, 1% im Kot.

Zur Stützung dieser Behauptung ist aber noch der Beweis der Identität der gewonnenen Rückstände mit dem verwendeten Alkaloid notwendig. Zu diesem Zwecke wurde der Rückstand jeweils mit der errechneten Menge n/10 Salzsäure (3,5 ccm und 0,5 ccm zu Rückstand „Harn" bezw. „Kot") versetzt, damit also wiederum das salzsaure Dicodid gewonnen. Nach der Trocknung über konzentrierter Schwefelsäure verblieben feinste, weiße Kristallnädelchen, die unter dem Mikroskop mit dem Rückstand einer unter denselben Bedingungen hergestellten Lösung des reinen Dicodidhydrochlorids verglichen, eine vollständige Uebereinstimmung in Form und Größe der Kriställchen ergibt. Weitere chemische Identitätsreaktionen konnten infolge Materialmangels nicht durchgeführt werden.

Biologischer Nachweis von Dicodid an der weißen Maus:

Neben dieser geschilderten Beweisführung steht aber auch noch der von Straub angegebene biologische Nachweis an der weißen Maus zu Gebote. Ueber die Reaktionsweise dieses Testobjektes auf Dicodid ist in der Literatur keine Mitteilung zu finden; lediglich Führer gibt die dosis letalis minima für Dicodid mit 0,2 mg/gr Maus an. So mußte erst in Vorversuchen die Wirkungsweise von reinem Dicodidhydrochlorid an der Maus studiert und diese dann mit dem Erfolg der Injektion unserer zuletzt gewonnenen Versuchsrückstände verglichen werden.

Nach Injektion von $^1/_2$ bezw. 1 mg reinem Dicodidhydrochlorid unter die Rückenhaut einer 17 gr schweren Maus an zwei aufeinander folgenden Tagen, konnte folgende Beobachtung gemacht werden: bald nach der Gabe beschleunigte Atmung, nach etwa 25 Min. spontanes Erheben und S-förmige Ringelung des Schwanzes; kurz nachher macht sich zunehmende Unruhe des Tieres mit deutlichem Manegephänomen bemerkbar; nach etwa 2 Stunden klingen die Erscheinungen ab.

Von dem Harnrückstand des Hundeversuchs wurden 0,0677 gr in 1 ccm Wasser gelöst und davon $^1/_{20}$ ccm, also 3,4 mg einer 16 gr schweren Maus injiziert. Bereits nach 5 Min. machte sich das Schwanzphänomen bemerkbar, das 95 Min. ununterbrochen erhalten

bleibt und noch nach 7 Stunden durch Klopfreiz am Käfig des Tieres auslösbar bleibt. Nach ebenfalls 5 Min. setzten sehr ausgeprägte Manegebewegungen ein. Nach 100 Min. waren geringe Zuckungen und Streckkrämpfe zu beobachten. Derselben Maus wurde 2 Tage später $^1/_{10}$ ccm obiger Lösung mit 6,7 mg Trockensubstanz, also die doppelte Menge Alkaloid, injiziert: nach 2 Min. Schwanzreaktion, Manegephänomen, starke Erregung, Dyspnose, Zuckungen und final sehr heftige Krämpfe; Tod 9 Min. nach der Injektion.

Der salzsaure Rückstand von 0,0137 gr aus dem Kot des Versuchs wurde ebenfalls in 1 ccm Wasser aufgenommen und davon $^1/_{10}$ ccm mit 1,37 mg einer 18 gr. schweren Maus eingespritzt. Das Tier zeigte nach 3 Min. deutliche Schwanzreaktion, die ohne Reiz etwa 70 Min. bestehen blieb; daneben Manegephänomen und nach 100 Min. geringe Zuckungen. Die Injektion von $^1/_5$ ccm dieser Lösung mit 2,72 mg Rückstand beim gleichen Tier bringt obige Symptome in etwas gesteigerter Form hervor, die damit quantitativ die größte Aehnlichkeit mit dem Ergebnis der Injektion von 3,4 mg Harnrückstand besitzen.

Erachtet man somit den biologischen Identitätsbeweis für erbracht und legt man die ermittelte dosis letalis minima des Dicodid bei der Maus mit 0,2 mg/gr zugrunde, so ergibt sich, daß für die 16 gr schwere Maus beim „Harnversuch" 3,2 mg, für die 18 gr schwere des „Kotversuchs" 3,6 mg Dicodidhydrochlorid tödlich sein müßten. Diese Menge wurde mit 6,7 mg aus „Harn" deutlich überschritten; nachdem aber der Exitus sehr bald eintrat, ist wohl anzunehmen, daß die minimalste tödliche Dosis erheblich überschritten wurde, aber vielleicht zwischen 3,4 und 6,8 mg unseres Rückstandes liegt. Der Reinheitsgrad des Produktes aus dem Hundeharn wäre somit schätzungsweise 75%. Etwas höher ist nach ähnlicher Ueberlegung der tatsächliche Gehalt des Kotrückstandes an Alkaloid zu veranschlagen.

Das würde bedeuten, daß die auf chemischem Wege isolierten Rückstände nur einer unwesentlichen Korrektur bedürften; somit ist die Ausscheidung von Dicodidhydrochlorid im Harn knapp 10%, im Kot etwa 1% der verabreichten Menge von insgesamt 1380 mg des reinen Salzes. Das Ergebnis stimmt sehr gut mit einem früher am pharmakologischen Institut in Erlangen in einem Versuch am Hunde erzielten Wert überein, wobei 9,91% Dicodidausscheidung im Harn allein festgestellt wurden. Hier soll aber noch auf die große Schwierigkeit hingewiesen werden, die der Gewinnung von chemisch reinen Alkaloiden aus Harn und Kot, nachdem sie den Organismus passiert haben, entgegenstehen.

Dilaudid.

Einleitung.

Dilaudid leitet sich chemisch von Morphin ebenso ab, wie Dicodid von Methylmorphin, dem Codein; es ist Dihydrooxymorphin. Von Knoll in Ludwigshafen wird es als Chlorhydrat hergestellt.

Qualitativ sollen die pharmakologischen Wirkungen des Dilaudid die gleichen wie die des Morphins sein. Jedoch wird die Giftigkeit des Derivates als bedeutend höher angegeben und im therapeutischen Effekt entspricht nach Trautmann, Giordano u. a. ein Teil Dilaudid gleich fünf Teilen Morphin, von Hemmerling wird das Verhältnis 1 : 3 angegeben.

Als Analgetikum hat sich Dilaudid allen Untersuchern bewährt. Sterchele betont, daß es eine bessere elektive Lähmung der Schmerzzentren als Morphin besitze, Lullies dagegen sah es manchmal dem Morphin unterlegen. Nach Zahler wirken 0,002 Dilaudid nur analgetisch, 0,004 aber auch deutlich narkotisch. Letztere Eigenschaft wird auch von Giordano und Siebner hervorgehoben, von Rajna aber in Abrede gestellt. Von Krehl wird unser Mittel auch gegen Hustenreiz, von Markowicz zur Beruhigung der Atmung verwendet. Viele Autoren (Lucas, Carraro, Wachtel u. a.) halten Dilaudid auch für ein gutes Sedativum. Eine direkte schlafmachende Wirkung wird von vielen angenommenen (Rady, von Oettingen, Giordano u. a.), von Schultz und Neiders gering erachtet, während sie Birkholz und Bender völlig ablehnen. In einem Tierversuch findet Seeliger bei der Beobachtung am Bauchfenster, daß Dilaudid die Darmperistaltik weniger lang lähmt als Morphin. Klinische Erfahrungen in diesem Sinne liegen von Boehncke, von Oettingen, Hofmann, Siebner und Hürthle vor; andere Autoren (Freundlich, Grage, Justi, Neiders, Jost, Fecht) sprachen sich gegen jegliche Beeinträchtigung der motorischen Darmfunktion aus. Unerwünschte Nebenwirkungen werden von den meisten Beobachtern geleugnet (Hemmerling, Rady, Freundlich, Birkholz u. a.), von manchen (Hürthle, Fürst, Grage, Fecht, Bender) aber ein Einfluß auf Brech- und Atemzentrum angegeben. Basel und Krehl betonen, daß Brechreiz und Erbrechen erst bei einer Dosis von 0,005 gr zu befürchten seien, Trautmann ist derselben Meinung hinsichtlich einer Beeinträchtigung des Atemzentrums. Taterka sieht da-

gegen im Dilaudid einen erwünschten Ersatz gegenüber der Schädlichkeit des Morphins für das Atemzentrum.

Dilaudid ist ebenso wie Dicodid den Bestimmungen des Rauschgiftgesetzes unterworfen. Zur Frage der Gewöhnung an Dilaudid liegen einige experimentelle Untersuchungen vor. Die bei Dicodid näher beschriebenen Versuche von Gottlieb führten mit unserem Mittel zu dem Ergebnis, daß beim Kaninchen nach chronischer Zufuhr von Dilaudid keine Gewöhnung eintritt. Schoen zeigte dagegen am Zentralnervensystem des Kaninchens als Test, daß Morphin viel rascher und weitgehender zur Gewöhnung führt, als Dilaudid, daß diese bei großen Dosen schneller als bei kleinen erfolgt; dagegen dauert die Nachwirkung der Gewöhnung bei Dilaudid länger. Endlich stellten Joel-Ettinger an der Ratte fest, daß für Dilaudid ebenso wie für Dicodid Gewöhnbarkeit besteht. Klinische Erfahrungen aus der Humanmedizin sprechen sich in überragender Zahl (Hemmeriing, Sterchele, Hartung, Justi u. v. a.) gegen eine Gewöhnung an Dilaudid aus; manchen erscheint sie zweifelhaft (Trautmann, Rady), andere erachten sie gering (Fürst, von Oettingen, Grage, Giordano, Zahler, von Hoesslin). Schreiber sah zwar Gewöhnung, konnte sie aber leicht überwinden und empfiehlt den Zusatz von Atropin als „Bremse". Stroud beobachtete gelegentlich Sucht. Zusammenfassend ist bei Menninger-Lerchenthal über „Dilaudidismus" folgendes niedergelegt: in seltenen Fällen kann es zu seelischer Gewöhnung kommen, eine körperliche ist kaum zu befürchten, die Gewöhnung tritt später und schwerer ein, Abstinenzerscheinungen sind dagegen gering. Die Voraussetzung der Sucht, eine euphorisierende Wirkung wird von klinischer Seite meist in ablehnenden Sinne beurteilt (Heinrich, Taschenberg, Hofmann, Markowicz, Justi u. a.); von einigen Autoren (Hemmerling, Grage, Schreiber, Stroud) wird sie im allgemeinen für gering angesehen. Bescht macht sie wiederum von der Dosierungsmenge abhängig und meint, daß sie erst nach Gaben von 0,004 auftritt.

Ueber die Ausscheidung von Dilaudid aus dem Organismus konnte in der Literatur nur eine Mitteilung von Biehler im Tierversuch gefunden werden, wonach unser Alkaloid nach subkutaner Injektion nicht regelmäßig, nur für wenige Stunden und nur in niederer Konzentration im Magensaft erscheint. In einem, dem bei Dicodid analogen Tierexperiment, wurde von uns versucht, diese Verhältnisse weiter zu klären.

Eigene Versuche zur Dilaudid-Ausscheidung:

Nach einer Ruhepause von 7 Tagen nach dem Dicodidversuch, während welcher sich unser Hund „Ruß" gut erholt hatte, wurde mit intramuskulären Injektionen von 10% iger Lösung des salzsauren Dilaudid begonnen. Die folgende Tabelle unterrichtet über Zeitpunkt und Menge von Injektion und Harnausscheidung.

Tabelle 2.

Injektion	Zeit der Injektion	Menge Dilaudid (in mg)	Tagesharn (in ccm)
1.	12. VI. 1935 8^{35}	30	235
2.	13. 8^{20}	30	135
3.	14. 8^{15}	30	—
4.	15. 8^{15}	30	215
5.	16. 8^{10}	30	145
6.	17. 8^{20}	30	140
7.	18. 8^{17}	30	125
8.	19. 8^{12}	40	175
9.	20. 8^{10}	40	175
10.	21. 8^{17}	50	125
11.	22. 8^{10}	50	—
12.	23. 8^{22}	50	145
13.	24. 8^{20}	50	—
14.	25. 8^{15}	60	265
15.	26. 8^{07}	70	595
16.	27. 8^{16}	80	360
17.	28. 8^{15}	80	275
18.	29. 8^{14}	100	180
19.	30. 10^{40}	100	80
20.	1. VII. 8^{14}	100	—
21.	2. 8^{10}	80	115
22.	3. 7^{53}	100	125
23.	4. 7^{50}	100	—
24.	5. 8^{10}	40	275
	6.—8.	—	860
		insges. 1400 mg	4745 ccm

Schmitt berichtet von Versuchen am Hund, daß Dilaudid dem Morphin in der Wirkung überlegen ist. Es hat im allgemeinen dieselbe Wirkung wie seine Muttersubstanz, sie tritt aber schon früher und in kleinerer Dosis ein.

Beobachtete Dilaudidwirkungen am Hund:

Unserem Versuchstier wurden Einzelmengen von 30 bis 100 mg verabreicht. Das Verhalten des Hundes zeigte in mancher Beziehung deutliche Unterschiede gegenüber der Reaktionsweise im Dicodidversuch. Doch ist von vornherein zu bedenken, daß möglicherweise die Ruhepause eine zu kurze war und das Symptomenbild ein mehr oder minder komplexes ist. Diese Ueberlegung muß sinngemäß auch auf das Ausscheidungsergebnis des Dilaudidversuchs angewendet werden. Das Speicheln war bis zur 15. Injektion nur mäßig stark, teilweise sogar sehr spärlich und setzte mit einer Ausnahme erst etwa 15 Min. nach der Verabreichung ein. Speichelfluß war unmittelbar vor der 6. und 16. Injektion zu beobachten. Von der Einzeldosis von 80 mg ab nahm die Sekretion immer mehr zu. Ruktus trat nur einige Male in Erscheinung, desgleichen war länger dauernder Brechreiz nur am 5. und 12. Tag vorhanden. Erbrechen erfolgte nur auf die 2., 4., 5., 6., 8. und 20. Injektion hin und zwar frühestens nach $^1/_2$ Stunde. Eine deutliche Pupillenverengerung von längerer Dauer sahen wir nur nach der 7. Einspritzung. Dyspnoische Symptome waren nach der 6. Injektion in Form großer, erschwerter Atmung zu beobachten; am 15.—17. Tag war die Atmung zunächst stark beschleunigt und äußerst unregelmäßig, welcher Zustand über 4 Stunden anhielt. Nach der 23. Gabe sank die Atemfrequenz überraschend stark auf 12 pro Min. ab.

Im Vordergrund des Syndroms bei der Dilaudidverabreichung stand bei unserem Versuchstier eine stark narkotische Wirkung. Unmittelbar nach der Injektion waren die Zeichen starker Müdigkeit und Schwäche, Unsicherheit und Schläfrigkeit zu beobachten. Das Tier sank zusammen und reagierte nie auf äußere Reize, ganz im Gegensatz zur festgestellten starken Schreckhaftigkeit im Dicodidversuch. Bemerkenswert ist, daß die Benommenheit von der 12. Injektion ab deutlich geringer wurde. Die Erregungskomponente trat daneben sehr stark zurück. Geringe Zuckungen am Kopf und an den Hinterextremitäten wurden nur nach der 3., 15. und 22. Einspritzung gesehen; in letzterem Falle gingen sie in länger dauernden Klonus der Hinterbeine über.

Die hohe Toxizität des Dilaudid kommt auch in einer sehr lang anhaltenden Wirkung zum Ausdruck; die Erholung erfolgte meist erst 20 Stunden nach der Injektion. Im ganzen wurde das Tier von dem Dilaudidversuch viel stärker mitgenommen, als von der Dicodidverabreichung. Die Nahrungsaufnahme erfolgte

meist erst in den frühen Morgenstunden, oft wurde nur wenig oder gar nichts gefressen. Trotzdem betrug die Gewichtsabnahme während der Versuchsdauer nur 0,5 kg. Daß im Zusammenhang mit der unterschiedlichen Nahrungsaufnahme auch die Urinabsonderung eine wechselnde war, ist leicht verständlich; sie blieb, für denselben Zeitraum berechnet, gegenüber der Ausscheidung im 1. Versuch um etwa 1100 ccm zurück. Dasselbe gilt für die Defäkation, die nur nach der 5., 6, und 8. Gabe etwa 10—30 Min. nach der Injektion erfolgte.

Löslichkeitsversuch mit Dilaudid.

Bevor auch hier zur chemischen Isolierung etwa ausgeschiedenen Dilaudids aus Harn und Kot geschritten wurde, mußte in Vorversuchen die Löslichkeit von freier Base und Hydrochlorid in den gebräuchlichen Lösungsmitteln festgestellt werden:

Löslichkeit in	von Base	Hydrochlorid
Wasser	schwer löslich	löslich
Aether	unlöslich	unlöslich
Chloroform	löslich	unlöslich

Die durch Ammoniak gefällte Base ist im Ueberschuß von Ammoniak löslich.

Isolierungsversuche von Dilaudid aus dem Harn:

Gegen Lackmus reagierte der Harn bis zum 15. Tag schwach sauer. Darnach trat eine sehr bemerkenswerte Reaktionsänderung nach der schwach alkalischen Seite hin ein. Der Vorgang der chemischen Isolierung wurde folgendermaßen durchgeführt: durch Vakuumdestillation möglichst weitgehende Eintrocknung der Harne; tropfenweiser Zusatz von Ammoniak bis zu schwach alkalischer Reaktion und folgendes Ausschütteln mit viel Chloroform mußte nach den Vorversuchen einen weitgehenden Uebergang der Base in letzteres Lösungsmittel bewirken; Zentrifugieren trennt das Lösungsmittel von einer dicken Gallerte; durch Zusatz von Kochsalz zu letzterer werden die Kolloide zur Verklumpung gebracht und damit die möglichst quantitative Befreiung der flüssigen Phase erreicht. Nachdem auf diese Weise eine zweiphasige Flüssigkeit erzielt wurde, konnte im Scheidetrichter der für die Weiterver-

arbeitung wichtige Chloroformextrakt von der wässerigen Phase getrennt werden.

Isolierungsversuch von Dilaudid aus dem Kot:

Die Aufarbeitung des bis zum 7. VII. gesammelten Kotes erfolgte in ähnlicher Weise wie beim Dicodidversuch. Durch sorgfältige Vortrocknung des Kotes über dem Wasserbad konnte, nach Zusatz von $^1/_2$ Liter Wasser und 20 gr Weinsäure und mehrstündiger warmer Extraktion ein beschleunigtes Passieren des Filters im Heißwassertrichter erreicht werden. Das Filtrat wurde in derselben Weise behandelt, wie der Harn und schließlich auch ein Chloroformextrakt gewonnen.

Ergebnis:

Nach Abdunsten des Chloroforms aus dem Harn- und Kotextrakt resultiert in beiden Fällen eine orangefarbene, harzige Masse. Durch mehrfaches Umlösen und Ueberführung von Base in Salz und umgekehrt wurde vergeblich versucht Kriställchen zu gewinnen. Als Restmengen von relativ höchstem Reinheitsgrad konnte aus Harn 0,4500 gr, aus Kot 0,2264 gr Substanz gewonnen werden. Nachdem eine chemisch-physikalische Identifizierung von etwa vorhandenem Dilaudid nicht gelungen ist, blieb als einzige Möglichkeit der biologische Nachweis, der es bei zahlreichen vergleichenden Versuchen auch ermöglichen muß, Rückschlüsse auf die ausgeschiedene Menge von reinem Alkaloid zu ziehen.

Biologischer Nachweis von Dilaudid an der weißen Maus:

Als Testobjekt diente nach Straub wiederum die weiße Maus. Einem Tier von 18 g wurden im Vorversuch 0,5 mg reines Dilaudidhydrochlorid, also 0,03 mg/g Maus, unter die Rückenhaut gespritzt. Nach 2 Min. traten spontanes Schwanzphänomen und sehr deutliche Manegebewegungen in Erscheinung; nach 45 Min. Anfall mit klonischen Krämpfen, Streckkrampf, tonische Zuckungen, die sich mehrmals wiederholten und nach 1 Stunde zum Tode des Tieres führten. Eine andere 13 g schwere Maus wurde mit 0,25 mg des reinen Salzes, d. i. 0,02 mg/g Maus, gespritzt und verendete nach etwa 2 Stunden unter denselben Vergiftungserscheinungen.

Der Rückstand aus „Harn" von 0,4500 wurde in 2 ccm Wasser aufgenommen und mit der Lösung mehrere Mäuse gespritzt. Und zwar kamen zur Anwendung $^1/_{20}$ — $^1/_4$ ccm dieser Lösung mit

steigenden Mengen des Rückstandes von 11, 22, 33, 44 und 55 mg. Deutlich war mit zunehmender Menge eine quantitative Steigerung der Erscheinungen festzustellen. Diese bestanden in Schwanzphänomen, Manegebewegungen, deutlich verlangsamter Atmung und Müdigkeit. Nachdem auch die Verabreichung von 55 mg des Rückstandes nicht zum Tode der Maus führten, die Symptome allerdings bereits durch Krämpfe ausgezeichnet waren, ist näherungsweise anzunehmen, daß 100 mg unseres Rückstandes etwa 0,25 mg des reinen Salzes entsprechen. Das würde bedeuten, daß insgesamt nur wenig mehr als 1 mg im Harn wieder erscheint, also weniger als 1 ‰ der verabreichten Menge von 1400 mg reinen Dilaudidsalzes. Dabei ist allerdings der, die Alkaloidwirkung möglicherweise stark dämpfende Einfluß der reichlichen Ballaststoffe nicht abzuschätzen.

Der Rückstand aus „Kot" von 0,2264 mg wurde in 1 ccm Wasser gelöst und davon anderen Mäusen je $^1/_{10}$ und $^1/_5$ ccm mit 22 bezw. 44 mg Trockenmasse injiziert. Bei der ersten Menge trat nach 3 Min. das Schwanzphänomen in Erscheinung und blieb 150 Min. bestehen. Die Manegebewegungen waren sehr ausgeprägt, desgleichen verlangsamte Atmung und Müdigkeit. Auffällig war auch das Bestreben des Versuchstiers, alle Hindernisse eines ungestörten Rundgangs im Glase aus dem Wege zu schaffen. Bei der höheren Dosis von 44 mg stellten sich daneben bald nach der Injektion unregelmäßige Atmung und kräftige Zuckungen ein. Unter andauernden heftigen Krämpfen, bei stärkster Atemnot und subfinalem Urinabgang, erfolgte der Tod des Tieres nach 14 Min. Dieser letzte Versuch zeigt also, daß sich in 44 mg der Trockenmasse mindestens 0,25 mg wirksames Alkaloid befinden müssen. Auf die Gesamtmenge umgerechnet würde das einer Ausscheidung von Dilaudid im Kot von schätzungsweise 1,25 mg oder ungefähr 1 ‰ entsprechen. Selbstverständlich gilt auch hier wieder das vorhin beim Harnversuch geäußerte Bedenken hinsichtlich des Einflusses der Begleitstoffe.

Zusammenfassung.

Die beiden künstlich hergestellten Alkaloide „Dicodid" und „Dilaudid" unterscheiden sich inbezug auf ihre Wirkung am Hund ganz wesentlich, obwohl sie sich in mancher Hinsicht gleichen. Während das „Dicodid" fast immer zu einer gewissen Erregung des Zentralnervensystems führt, veranlaßt „Dilaudid" regelmäßig einen narkotischen Zustand. Erhöhte Speichelsekretion, Darment-

leerung, Pupillenverengerung, dyspnoische Erscheinungen treten dagegen nach beiden Alkaloiden auf.

Wenn auch eine quantitative Isolierung, wegen der überragenden Mengen von Begleitstoffen und der Kompliziertheit des Vorgangs, sehr erschwert ist, so konnte immerhin beim Hunde aus Harn und Kot sowohl das injizierte Dicodid, als auch das Dilaudid in kleinen Mengen wiedergewonnen werden, und zwar Dicodid aus Harn zu etwa 10%, aus Kot zu 1%, während die Ausscheidung des Dilaudids in Harn und Kot jeweils etwa nur 1‰ beträgt. Daß die ausgeschiedene Dilaudidmenge geringer ist, ist vielleicht nicht nur in den chemischen Eigenschaften des Stoffes begründet, sondern möglicherweise auch eine Folge der vorhergehenden langdauernden Anwendung des verwandten Dicodid beim Versuchshunde, die vielleicht zu einer gesteigerten Erwerbung der Fähigkeit des Alkaloidabbaus, insbesondere des verwandten Dilaudid, geführt haben kann.

Schübel weist darauf hin, daß das Alkaloid Eukodal, welches chemisch Dihydrooxycodeinon ist, an der weißen Maus eine spezifische Reaktion erzeugt. Diese besteht in der typischen S-förmigen Schwanzbewegung und starker, stundenlang anhaltender Erregung in Form der Manegebewegungen. Dieser Reaktionskomplex konnte durch Morphin und Thebain nicht hervorgerufen werden. In unseren Versuchen zeigten aber Dicodid und Dilaudid an der weißen Maus ein ähnliches Vergiftungsbild wie Eukodal. Die Gemeinsamkeit der Erscheinungen läßt sich vielleicht chemisch erklären, indem die 3 genannten Alkaloide sehr verwandte Derivate von Codein bezw. Thebain darstellen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen der Dicodid- und Dilaudidwirkung an der weißen Maus trat in der mindestens viermal so großen Toxizität des letzteren Stoffes zu Tage. Nachdem nur eine geringe Wahrscheinlichkeit dafür besteht, daß Dicodid im Warmblüterorganismus durch Entmethylierung in Dilaudid umgewandelt wird, oder ein umgekehrter Uebergang durch Methylierung stattfindet, andererseits wohl auch eine höhere Oxydationsstufe des Dicodid nicht erreicht werden wird, können die biologischen Identitätsnachweise für erbracht angesehen werden.

Literatur.

Belli, L'Azione Sanitaria, 1928, No. 11.
Bender, Psychiatr.-neur. Wschr., 1929, No. 21.
Bernheim, Ther. Gegenw. 1924, No. 3.
Bescht, Med. Klin., 1927, No. 41.
Biehler, Knoll's Mitteilungen f. Aerzte, 1926, No. 3.
Bing, Dtsch. med. Wschr. 1924, No. 10.
Birkholz, Dtsch. med. Wschr., 1927, No. 8.
Boehncke, Prakt. Arzt, 1927, No. 1 und Med. Klin., 1923, No. 17.
Carraro, Comunicazioni „Knoll", Okt. 1932.
Castelhun, Münch. med. Wschr. 1924, No 46.
Crohn, Med. Klin., 1923, No. 41.
Doerfler, Arch. klin. Chir. 1931, Kongreßbd. 167.
Fecht, Fortschr. Ther., 1935, No. 3.
Felsenfeld, Schweiz. med. Wschr. 1930, No. 42.
Firgau, Prakt. Arzt, 1925, No. 22.
Freundlich, Fortschr. Med., 1927, No. 31 und 1923, No. 11—12.
Fühner, Nachw. u. Bestim. v. Giften auf pharm. Wege (in Abderhaldens Hdb.).
Fürst, Med. Klin., 1926, No. 34.
Gabe, Prakt. Arzt, 1934, No. 22.
Gerber u. Rembold, Münch. med. Wschr., 1923, No. 46.
Giordano, Minerva Medica, 1927, No. 23.
Gottlieb, Münch. med. Wschr., 1926, No. 15.
Grage, Dtsch. med. Wschr., 1927, No. 47.
Guttmann, Zahnärztl. Rsch., 1925, No. 8.
Hartung, Münch. med. Wschr., 1928, No. 7.
Hecht, Klin. Wschr. 1923, No. 23 und Ther. Gegenw. 1925, No. 1.
Heinrich, Aerztl. Rsch. 1927, No. 7.
Hemmerling, Münch. med. Wschr. 1926, No. 15.
Herz, Dtsch. med. Wschr. 1924, No. 14.
Heusler, Zbl. Gynäk. 1924, No. 37.
V. Hoesslin, Klin. Wschr., 1930, No. 29.
Hofmann, Der prakt. Arzt, 1929, No. 16.
Hürthle, Fortschr. Ther., 1932, H. 15.
Joel u. Ettinger, Arch. f. exper. Path., Bd. 115.
Jost, Ztbl. Gynäk., 1934, No. 4.
Justi, Med. Welt, 1931, No. 42.
Kafemann, Fortschr. Med. 1926, No. 21.
Kaufmann-Asser, Biochem. Ztschr. Bd. 54, 1913.
Kleinschmidt, Münch. med. Wschr. 1923, No. 13.

Krehl, Münch. med. Wschr., 1926, No. 15.
Liebmann, Med. Klin., 1930, No. 37.
Lucas, Fortschr. Ther. 1932, H. 5.
Lullies, Münch. med. Wschr., 1929, No. 35.
Lunz, Zbl. Gynäk. 1924, No. 22.
Markowicz, Schweiz. med. Wschr. 1929, No. 16.
Martin u. Wolff, Münch. med. Wschr. 1926, No. 43.
Mayer, Ther. Gegenw., 1925, No. 1.
Menninger-Lerchenthal, bei Führer.
Neiders, Latvijas Arstu zurnals, 1931, No. 1—2.
Obadalek, Münch. med. Wschr., 1934, No. 17.
v. Oettingen, Münch. med. Wschr. 1927, No. 28.
Rady, Med. Klin. 1926, No. 19.
Rajna, Budapesti Orvosi Ujsag, 1930, No. 23.
Rickmann, Klin. Wschr. 1923, No. 22.
Ries, Fortschr. Ther., 1925, No. 19.
Roller, Münch. med. Wschr. 1924, No. 20.
Rybak, Prakticky Lekar, 1923, No. 5.
Schammer, Münch. med. Wschr., 1925, No. 11.
Schmarbeck, Zahnärztl. Rsch. 1925, No. 41.
Schmidt, Münch. med. Wschr., 1924, No. 52.
Schmitt, Arch. d. Tierheilkunde, 1929, Bd. 59.
Schoen, Arch. f. exper. Path., Bd. 146.
Schreiber, Clujul Medical 1933, No. 5.
Schuberth u. Konstanty, Dtsch. Med. Wschr. 1930, No. 32.
Schübel, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1934, Bd. 177.
Schultheiß, Fortschr. Med. 1925, No. 2.
Schultz, Med. Welt, 1930, No. 27.
Schwab, Münch. med. Wschr. 1924, No. 39.
Schwermann, Med. Klin. 1934, No. 49.
Seeliger, Wien. klin. Wschr. 1927, No. 15.
Siebner, Zbl. Chir. 1935, H. 7.
Simon, Med. Klin., 1924, No. 48.
Stanganelli, Rassegna Ter. Pat. Clin. 1933, No. 2.
Sterchele, Pensiero Medico, 1927, No. 11.
Stern, Med. Klin., 1930, No. 30 und 39.
Straub, Dtsch. med. Wschr. 1911, No. 37.
Stroud, Journal Am. Med. Ass., 1934, Bd. 103.
Sztraka, Lijecnicki Vjesnik, 1931, No. 2.
Taschenberg, Dtsch. med. Wschr. 1926, No. 35.
Taterka, Nervenarzt, 1928, H. 9.
Tauber, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 27, 1890.
Trautmann, Münch. med. Wschr. 1926, No. 42.
Wachtel, Schmerz Narkose Anästhesie, 1931, H. 3—4.
Wehl, Ther. Gegenw. 1924, No. 1.
Wohlrath, Prakt. Arzt, 1924, No. 7.
Wolff, Dtsch. med. Wschr. 1928, No. 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10.
Zahler, Dtsch. med. Wschr. 1928, No. 38.

Lebenslauf.

Als Sohn der Metzgermeisterseheleute Friedrich und Margaethe Fleischmann, geb. Weigand, wurde ich am 4. März 1911 in Nürnberg geboren. Nach Besuch der ersten 4 Klassen der Volksschule in meiner Geburtsstadt, trat ich im Frühjahr 1921 in die Höhere-Kreis-Landwirtschaftsschule in Nürnberg-Schafhof ein. Nach Abschluß der 6-klassigen, realistischen Bildungsanstalt, welche mit einem Internat verbunden war, trat ich im Frühjahr 1927 in die Alte Oberrealschule Nürnberg über. Dort erhielt ich an Ostern 1930 das Zeugnis der Reife.

Meine naturwissenschaftlichen Interessen veranlaßten mich, neben dem medizinischen Fachstudium auch eingehende biologische und chemische Studien zu betreiben. Die ersten 5 Semester verbrachte ich in Erlangen; im 6. Studienhalbjahr widmete ich mich in München ausschließlich botanischen und zoologischen Arbeiten. Diese fanden mit Uebernahme einer pflanzenkundlichen Doktorarbeit von Prof. Schwemmle-Erlangen ihren vorläufigen Abschluß.

Nach Ablegung der ärztlichen Vorprüfung zu Beginn des 4. Semesters in Erlangen, verbrachte ich die 5 klinischen Studienhalbjahre, mit Ausnahme des 10. in Hamburg, ebenfalls in Erlangen. Dortselbst legte ich im Herbst 1935 die ärztliche Staatsprüfung ab. Mit dem 4. November 1936 besitze ich die Bestallung als Arzt.